



TITLE:

オキシピリジン誘導体およびその
関連化合物の合成研究(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

米田, 文郎

CITATION:

米田, 文郎. オキシピリジン誘導体およびその関連化合物の合成研究. 京都大学, 1958, 薬学博士

ISSUE DATE:

1958-09-30

URL:

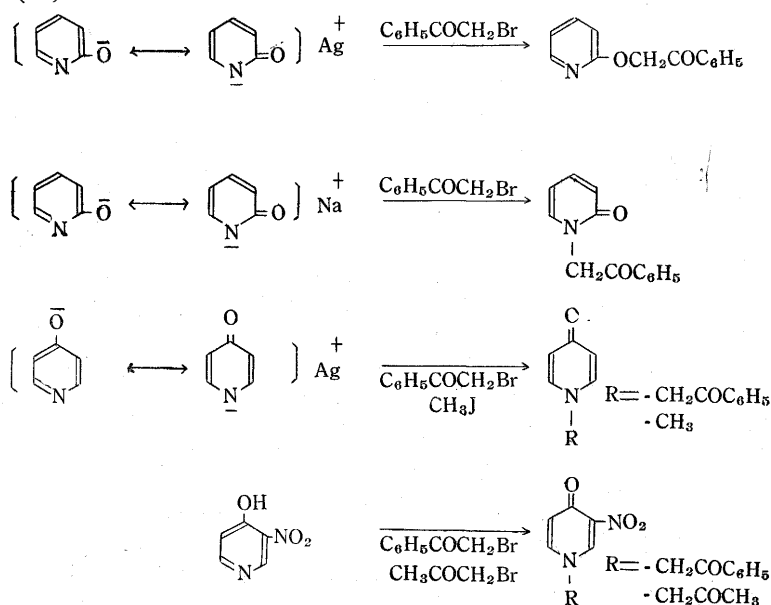
<http://hdl.handle.net/2433/210633>

RIGHT:

氏 名	米 田 文 郎 よね だ ふみ お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 1 号
学位授与の日付	昭和33年 9 月30日
学位授与の要件	薬学研究科薬学専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	オキシピリジン誘導体およびその関連化合物の合成研究
	(主 査)
論文調査委員	教授 高橋 酉蔵 教授 富田 真雄 教授 石黒 武雄

論 文 内 容 の 要 旨

(1)



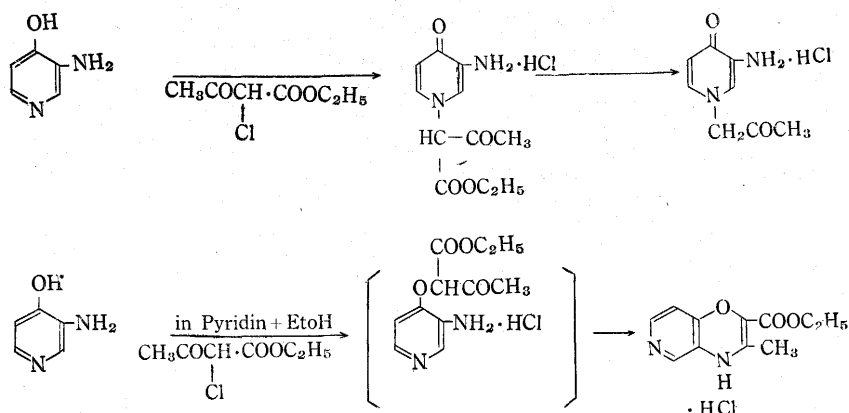
2-オキシピリジン銀塩にエタノール中 Phenacylbromid を作用せしめる時、2-Phenacyloxypyridin を好収量で得る。しかるに、2-オキシピリジン Na 塩に、Phenacylbromid を作用せしめる時は、N-Phenacyl-2-pyridon が得られた。また、2-オキシピリジン銀塩に 4-Chlornitrobenzol、2-Chlornitrobenzol および 2,4-Dinitrochlorbenzol を作用せしめる場合、銅粉存在下においてのみ反応し、得

られたるものは、すべて N-置換 2-pyridon であった。つぎに、4-オキシピリジン銀塩に、エタノール中 Phenacylbromid および CH_3J を作用せしめたところ、予期に反し、N-Phenacyl-4-pyridon および N-Methyl-4-pyridon が得られた。

3-Nitro-4-oxypyridin にアルカリ溶液中、Phenacylbromid および Bromaceton を作用せしめると、それぞれ N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon、N-Acetyl-3-nitro-4-pyridon を生成する。

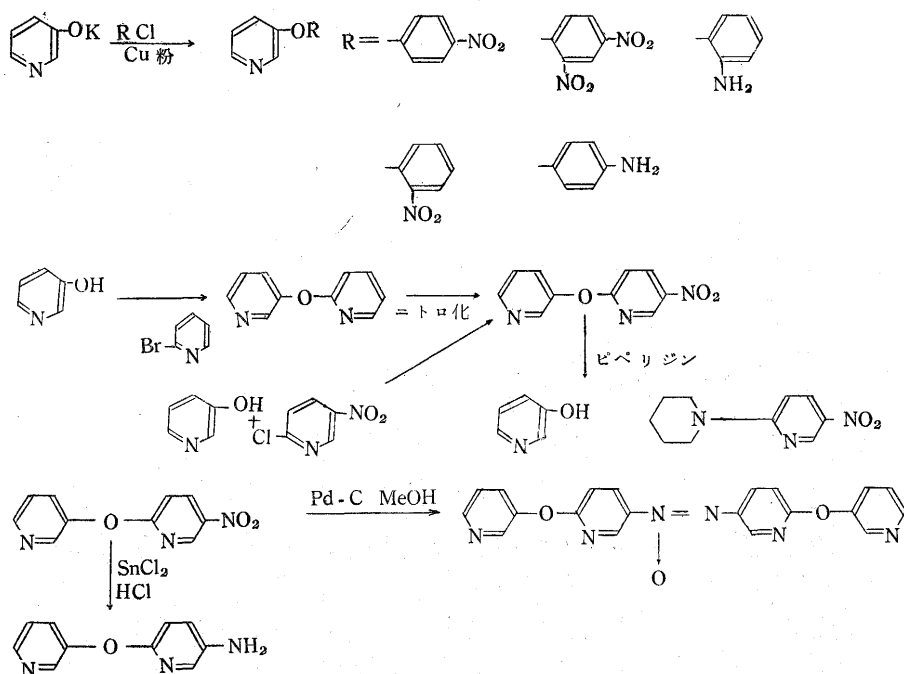
以上の物質を UV-スペクトルの面から考察した。

(2) 3-Amino-4-oxypyridin に α -Chloracetessigester を無溶媒にて作用せしめると、N-Äthoxy-



carbonyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat を経て、N-Acetyl-3-amino-4-pyridonchlorhydrat を得る。しかるに、エタノールとピリジンの混液中、3-Amino-4-oxypyridin に α -Chloracetessigester を作用せしめると、2-Äthoxycarbonyl-3-methyl-4H-pyrid (3,2-c)-1,4-oxazinchlorhydrat が得られた。

(3) 3-オキシピリジンをニトロ化してモノニトロ体を得、このニトロ基が2位に置換していることをつぎのごとく証明した。モノニトロ体を PCl_5 と反応させると 3-Oxy-x-chlorpyridin を得る。既知法により、3-オキシピリジンをクロル化して得た 2-Chlor-3-oxypyridin と上述のクロル体とは一致するから、モノニトロ体は 2-Nitro-3-oxypyridin である。さらに、このニトロ体の誘導体およびニトロ体を還元して得られたる 2-Amino-3-oxypyridin の誘導体を合成した。

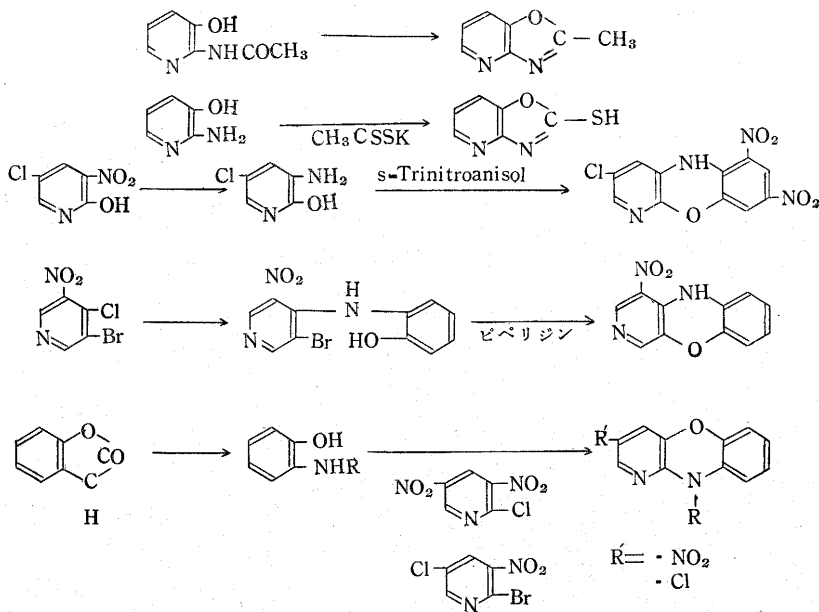


(4) 3-オキシピリジンの K 塩に銅粉存在下、4-Chlornitrobenzol, 2-Chlornitrobenzol および 2,4-Dinitro-chlorbenzol を加熱反応せしめて、それぞれ 3-(4-Nitrophenoxy)pyridin, 3-(2-Nitrophenoxy)

pyridin および 3-(2,4-Dinitrophenoxy) pyridin を合成した。

2, 3'-Dipyridyläther を 3-オキシピリジンと 2-Brompyridin を無水炭酸カリ存在下、加熱する方法により合成し、本品を発硫および発硝でニトロ化して 5-Nitro-2, 3'-dipyridyläther を得た。この際、ニトロ基の位置はピペリジンによる分解および 3-オキシピリジンと 2-Chlor-5-nitropyridin からの合成により決定した。このニトロ体を塩化第一銀および塩酸で還元すると、5-Amino-2, 3'-dipyridyläther を得る。しかるに、パラジウム炭を触媒とし、メタノール溶媒中で接触還元を行なうと、5, 5'-アゾキシ体が得られた。

(5) 2- オキシピリジンと酢酸水銀とから 2- Oxy- 3, 5- pyridin- Bis- merkuriacetat を合成し、これに飽和食塩水を作用せしめて 2- Oxy- 3, 5- pyridin- Bis- merkurichlorid に変化し、ついで、Jod- Jodkalium 溶液と処理することによって 2- Oxy- 3, 5- dijodpyridin を得た。また、4- オキシピリジンに酢酸水銀を作用させて 4-Oxypyridin- 3- merkuriacetat を合成し、上と同様にして 4- Oxypyridin- 3- merkuriacetat にいたらしめ、これを Jod- Jodkalium 溶液で処理したところ、予期に反し、4- Oxypyridin- 3- merkuriiodid が得られた。これは Jodmethyl でメチル化し、N- Methyl 体として確認した。3- オキシピリジンに酢酸水銀を作用させた場合は、3- Oxypyridin- 2- merkuriacetat が得られ、これを 3-Oxypyridin- 2- merkurichlorid に変化せしめ、ついで、Jod- Jodkalium 溶液と処理することによって、2- Jod- 3- Oxypyridin を得た。



オキシピリジン関連化合物として、オキサゾロピリジン類およびアザフェノオキサチン類の合成を行ない、新知見を加え得た。

論文審査の結果の要旨

オキシピリジンには3種の異性体が存在する。その中、2- および 4- オキシピリジンにおいて、オキシ

ピリジン型とピリドン型との間に Tautomerie が考えられる。3-オキシピリジンは典型的なフェノール性物質であり、もちろん、核窒素の影響を受けるが、その反応性は、よくフェノールに類似している。著者は、オキシピリジンのこれらの性質に関する未開拓の分野を、主として合成面から検討し、新規のオキシピリジン誘導体およびその関連化合物あわせて 91 種を造り、種々の新知見を得た。本研究を要約するとつぎの如くである。

(1) オキシピリジン類に対するハロゲン化合物の作用

エタノール中、2-オキシピリジン銀塩に Phenacylbromid を作用させると 2-Phenacyloxy-pyridin を生じ、2-オキシピリジンナトリウム塩に Phenacylbromid を作用させると N-Phenacyl-2-pyridon が得られる。また、2-オキシピリジン銀塩に 4-Chloronitrobenzol 等のクロロニトロベンゾール類を作用せしめる場合、銅粉の存在下においてのみ反応し、N-置換 2-ピリドンを生ずる。なお、エタノール中、4-オキシピリジン銀塩に Phenacylbromid および 沃化メチルを作用せしめたところ、予期に反し、それぞれ N-Phenacyl-4-pyridon および N-Methyl-4-pyridon が得られる。アルカリ溶液中、3-Nitro-4-oxypyridin に Phenacylbromid および Bromaceton を作用させると、それぞれ N-Phenacyl-3-nitro-4-pyridon 及び N-Acetyl-3-nitro-4-pyridon を生成する。無溶媒中、3-Amino-4-oxypyridin に α -Chloroacetylacetate を反応せしめると、N-Äthoxycarbonyl-3-amino-4-pyridon 塩酸塩を生じ、また、同反応をエタノール・ピリジン混液中で行なうと、2-Äthoxycarbonyl-3-methyl-4H-pyrido [3, 2-c]-1, 4-oxazin 塩酸塩に閉環する。

つぎに、銅粉存在下、3-オキシピリジンカリ塩にクロロニトロベンゾール類を働かせると、3-フェノキシピリジン類が得られる。

ここに得た以上のエーテル型およびピリドン型化合物につき、紫外線吸光曲線を作製して、それらの相違を論じている。

(2) 2-Nitro-3-oxypyridin の合成および 2-Amino-3-oxypyridin の酢化

3-オキシピリジンを硝化してモノニトロ体を得、これは 2-Nitro-3-oxypyridin であることを証明した。このニトロ体を 2-Amino-3-Oxypyridin に変化し、これを酢化すると Triacetat を生じ、これは 1-Acetyl-2-acetimido-3-acetoxypyridin であることが判明した。

(3) 2,3'-Dipyridyläther およびその誘導体の合成

無水炭酸カリ存在下、3-Oxypyridin と 2-Bromopyridin とを加熱して 2,3'-Dipyridyläther を造り、これを発硫・発硝で処理して 5-Nitro-2,3'-dipyridyläther を得た。このニトロ体を酸性還元すると、対応する 5-アミノ体を生じ、接触還元 (Pd · C, MeOH) すると 5,5'-アゾキン体を生ずる。

(4) オキシピリジンの水銀化

2-オキシピリジンと酢酸水銀とから 2-Oxy-3,5-pyridin-Bis-merkuriacetat を合成し、これに食塩飽和溶液を作用せしめて Bis-merkurichlorid に変化し、ついで J.KJ 溶液と処理して 2-Oxy-3,5-dijodpyridin を得た。また、上述の場合と同様に、4-オキシピリジンに酢酸水銀を作用せしめて、4-Oxypyridin-3-merkuriacetat を造り、ついで、4-Oxypyridin-3-merkurichlorid に変化し、これを J.KJ 溶液で処理したところ、予期に反し、4-Oxypyridin-3-merkurijodid が得られる。

さらに、3-オキシピリジンを、上述 2-オキシピリジンの場合と同様に処理して 2-Jod-3-oxypyridin を

合成し、このヨード体から 1,6-Diazadibenzo- p- dioxin を得た。

(5) Oxazolo〔4,5-b〕pyridin 類の合成

2-Acetamido-3-oxypyridin を P_2O_5 とともに減圧蒸溜して、2-Methyloxazolo〔4,5-b〕pyridin を、また、2-Amino-3-oxypyridin をメチルキサントゲン酸カリと処理して 3-Mercaptooxazolo〔4,5-b〕pyridin を合成した。

(6) アザフェノオキサチン類の合成

2-Oxy-3-amino-5-chlorpyridin に s-Trinitroanisol を働かせて、2-Chlor-6, 8-dinitro-5H-benzo〔b〕pyrido〔3, 2-e〕-1, 4-oxazin を合成し、3-Brom-4-(o-oxxyphenylamino)-5-nitropyridin を閉環せしめて 4-Nitro-5H-benzo〔b〕pyrido〔4, 3-e〕-1, 4-oxazin を得た。

つぎに、N-置換 o-Aminophenol を造り、アルカリ存在下、これに 2-ハロゲン-3-ニトロピリジン類を作用せしめて、一連の 10-置換 Benzo〔e〕pyrido〔3, 2-b〕-1, 4-oxazin を合成し得た。

以上の反応における閉環は、Brady のケレート環の仮説によってよく説明できる。

上述の内容を有する本論文は、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌名〕

- Pharmaceutical Bulletin, Vol. 3 (1955), No. 5.
- Pharmaceutical Bulletin, Vol. 5 (1957), No. 4.
- Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 6 (1958), No. 1・4・6.
- 薬学雑誌 第77号 (昭. 32) 第9号

〔参 考 論 文〕

- Synthese der Imidazopyridinderivate I. (イミダゾピリジン誘導体の合成 その I)
共著者 ~ 高橋西藏・吉村荘夫
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 6 (1958), No. 4.
- Synthesis of Imidazopyridine Derivatives II. (イミダゾピリジン誘導体の合成 その II)
共著者 ~ 高橋西藏・大石亮太
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 6 (1958), No. 4.